



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia Plástica e Reconstructiva

### **Linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários**

Ana Filipa Marques Palma

---

**JULHO'2019**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia Plástica e Reconstructiva

### **Linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários**

Ana Filipa Marques Palma

**Orientado por:**

Dr. Carlos Pinheiro

---

**JULHO'2019**

### **Resumo:**

O linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários é uma entidade específica, recentemente reconhecida na quarta edição da Classificação de Tumores de Tecidos Hematopoiéticos e Linfóides da Organização Mundial da Saúde, em 2016. É um linfoma de células T de crescimento lento e incomum, com morfologia e imunofenótipo semelhante ao linfoma anaplásico de células grandes, quinase-negativo. No entanto, a apresentação e o tratamento são únicos. O linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários apresenta-se frequentemente como um seroma unilateral confinado à cápsula de um implante mamário de superfície texturizada, com tempo de apresentação médio de 9 anos após a colocação dos implantes. Embora siga um curso clínico indolente, este tipo de linfoma tem o potencial proliferar, formando uma massa, que pode invadir localmente a cápsula até o parênquima mamário ou tecido mole e/ou se espalhar para os linfonodos regionais. Na maioria dos casos, um explante com uma capsulectomia completa, removendo todo o tecido afetado, sem necessidade de quimioterapia, é considerado curativo e confere um excelente prognóstico de sobrevida. Apresento uma revisão teórica do linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários, incluindo história, epidemiologia, características clínicas, exames de imagem e patologia, mecanismos patogénicos, modelo de progressão, terapia e seguimento.

**Palavras chave:** implantes mamários; anaplásico; grandes células; linfoma

## **Abstract**

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma is a newly recognized provisional entity in the 2016 revision of the World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. It is an uncommon, slow growing T-cell lymphoma with morphology and immunophenotype similar to anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma. However, its presentation and treatment are unique. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma often presents as a unilateral effusion confined to the capsule of a textured-surface breast implant, with a median time of 9 years after the initial implants have been placed. Although it follows an indolent clinical course, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma has the potential to form a mass, to invade locally through the capsule into breast parenchyma or soft tissue and/or to spread to regional lymph nodes. In most cases, an explantation with a complete capsulectomy removing all disease without chemotherapy is considered to be curative and confers an excellent event free and overall survival. Here we provide a comprehensive review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, including history, epidemiology, clinical features, imaging and pathology findings, pathologic handling, pathogenic mechanisms, model for progression, therapy and follow up.

**Key words:** breast implants; anaplastic; large cells; lymphoma;

## Abreviaturas e Siglas

**ALCL** - Anaplastic Large Cell Lymphoma;

**ALK** - Anaplastic Lymphoma Kinase;

**ASPS** - American Society of Plastic Surgeons;

**BIA-ALCL** - Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma;

**EUA** - Estados Unidos da América;

**FDA** - Food and Drug Administration;

**INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde;

**ISO** - International Organization for Standardization;

**MALT** - Mucosa-Associated Lymphoid Tissue;

**MAUDE** - Manufacturer and User Facility Device Experience

**MDR** – Medical Device Report

**NCCN** - National Comprehensive Cancer Network;

**OMS** - Organização Mundial de Saúde;

**PET** - Tomografia por Emissão de Positrões;

**PROFILE** - Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma  
(ALCL) etiology and Epidemiology;

**TC** - Tomografia Computorizada;

**TNM** – Tumor, nodule, metástase;

# Índice

<b>Resumo:</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Abreviaturas e Siglas</b> .....	<b>5</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>7</b>
<b>Evolução dos implantes</b> .....	<b>8</b>
<b>Características dos implantes</b> .....	<b>10</b>
<b>Cronologia BIA-ALCL</b> .....	<b>12</b>
<b>Incidência</b> .....	<b>14</b>
<b>Patogénese</b> .....	<b>16</b>
<b>Tipos de implantes envolvidos</b> .....	<b>17</b>
<b>Suspeita diagnóstica e manifestações clínicas</b> .....	<b>19</b>
<b>Diagnóstico</b> .....	<b>20</b>
<b>Estadiamento</b> .....	<b>22</b>
<b>Tratamento</b> .....	<b>23</b>
<b>Prognóstico</b> .....	<b>24</b>
<b>Consentimento informado</b> .....	<b>24</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>25</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>26</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>27</b>
<b>Tabelas e Figuras</b> .....	<b>31</b>

## Introdução

Um implante mamário é uma prótese usada para alterar o tamanho, forma e contorno da mama.

Na cirurgia plástica e reconstrutiva, os implantes mamários podem ser utilizados para fins reconstrutivos, seja por pós-mastectomia ou por cirurgias profiláticas de redução de risco, para corrigir defeitos congénitos (ex. mamas tuberosas) e deformidades da parede torácica (ex. pectus excavatum). Cada vez com maior expressão, a sua utilização prende-se com a vertente estética e com cirurgia de aumento mamário.

Como qualquer dispositivo implantável, as próteses mamárias podem apresentar complicações, como contratura capsular, infecção, hemorragia, seroma, fenómenos autoimunes, etc. (1)

Até ao momento, não foi demonstrada qualquer relação causal entre implantes mamários e neoplasia mamária. No entanto, foi observado desde há aproximadamente duas décadas uma associação preocupante entre implantes mamários e um tipo raro de linfoma: o linfoma anaplásico de grandes células. Este linfoma tem características específicas e particulares, por isso foi especificamente denominado de linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários (BIA-ALCL, Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma).

Cerca de 60% dos BIA-ALCL ocorrem em pacientes submetidas a aumento mamário primário, cerca de 40% ocorre em pacientes submetidas a reconstrução mamária (2), pós-mastectomia. Embora seja uma situação pouco frequente, o número de casos relatados aumentou exponencialmente nos últimos anos, quer pelo interesse clínico, através da formação de bases e registo de dados, quer pelo maior interesse social e mediático, de certos casos.

Como na maioria das neoplasias, o prognóstico deste tipo de linfomas dependerá, em grande parte, da possibilidade de se realizar um tratamento cirúrgico adequado, que será condicionado, também, por um diagnóstico precoce e correto. Assim, o médico deverá tomar conhecimento desta nova entidade, o que lhe permitirá manter um alto índice de suspeita, caso surja essa necessidade.

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão, atualizar o estado da situação sobre o BIA-ALCL, uma vez que como nova entidade e pouco conhecida, todos os meses existem novas investigações com dados a estudar que irão de certeza ajudar na definição desta nova patologia.

## Evolução dos implantes

De acordo com dados mais recentes da American Society of Plastic Surgeons (ASPS), anualmente cerca de 313.700 mulheres Norte-Americanas decidem proceder a aumento mamário primário (3), através do uso de implantes mamários, mantendo-se esta, como a cirurgia plástica mais procurada desde 2006.

Estes dados fazem crer que se torna cada vez mais provável, para qualquer clínico, a observação de mulheres com implantes mamários.

Adicionalmente, cerca de 102.000 mulheres serão sujeitas a reconstrução mamária secundária a neoplasia, das quais cerca de 80.000 mulheres irão receber implantes mamários de silicone.

A cirurgia da mama, com a utilização de implantes mamários é assim, uma das mais comuns em Cirurgia Plástica e Reconstructiva. Grande parte deste facto prende-se com os avanços contínuos em termos de materiais de implantes para produzir uma aparência e sensação mais naturais para os seios, bem como maior segurança com menos probabilidade de efeitos secundários, como “rippling” e contratura capsular.

Uma retrospectiva histórica do aumento mamário e dos implantes mamários vai permitir avaliar até que ponto este procedimento e os materiais evoluíram desde o seu início rudimentar do final do século XIX, até à presente data.

Embora houvesse, quase certamente, tentativas anteriores de melhorar cirurgicamente os seios, os primeiros exemplos cirúrgicos registados foram em 1895, no qual Czerney (4), (5), (6) transplantou um lipoma do tronco da paciente para o peito deformado após uma mastectomia unilateral. Como acontece frequentemente com qualquer tipo de transferência de gordura, o lipoma foi eventualmente reabsorvido.

Gersuny (7), em 1899 começou a usar injeções de cera de parafina. Goldwyn (8) contou em detalhes a história dessas primeiras injeções "milagrosas" - um fenómeno que teria uma longa linha de descendência. Segundo este autor, “tinha tudo para resultar, injetada no estado líquido, endurecia no corpo e só poderia derreter a uma temperatura elevada”. Era usada para corrigir septos nasais e recomendado por Lagarde (9) para reconstrução parcial ou total da mama.

A partir de 1904, Lejars e Morestin (10), (11) denunciaram esta prática. Hollander (12) relata em 1912 o caso de uma paciente que recebeu injeções de parafina para aumento mamário em 1904 e que desenvolveu nódulos mamários vários anos depois. A prática desapareceu gradualmente na Europa e nos Estados Unidos. Mas continuou por muito tempo na América do Sul e na Ásia, apesar de sérias complicações. A parafina tinha como efeitos secundários locais (infecção, nódulos - parafinomas, necrose) e gerais (embolia pulmonar e cerebral, amaurose). (13)



Na década de 1930, a implantação de uma bola de vidro no peito de uma paciente marcou o primeiro aumento de mama com base em implantes. (14) Após este caso, existem relatos quase anedóticos, de múltiplos materiais a serem utilizados como implantes para aumento mamário. Eles variavam desde: marfim, vidro ou esferas de aço a borracha moída, cartilagem animal ou esponjas de espuma. Como é de se esperar, todos estes materiais tiveram o mesmo sucesso que a cera de parafina do século XIX.

Em 1954, foram descritas tentativas de aumento mamário utilizando retalhos dermo-adiposos locais, tecido adiposo e até mesmo omento.

Nos anos 50 e 60, os materiais aloplásticos ganharam popularidade como o poliuretano, politetrafluoretileno (Teflon) e outros produtos sintéticos. Reações adversas associadas a estes materiais eram abundantes: reações locais nos tecidos, distorção da arquitetura mamária, aumento da firmeza e desconforto contribuíram para a eventual descontinuidade de seu uso. A história do aumento de mama aloplástico também incluiu resina epóxi, goma-laca, cera de abelha, borracha, vaselina e silicone liquefeito. Os resultados foram desastrosos e muitos pacientes necessitaram de mastectomia. (15)

No início da década de 1960 assistiu-se ao início das primeiras tecnologias de implantes, os precursores diretos dos que ainda estão em uso actualmente. Sob os auspícios da empresa Dow Corning, Cronin (16) e Gerow desenvolveram o primeiro implante mamário de silicone totalmente encapsulado em 1961, e o primeiro procedimento de aumento bem-sucedido com este implante foi realizado um ano depois. Dois anos depois, o primeiro implante mamário salino foi desenvolvido pelos fabricantes franceses Laboratoires Arion.

Na década de 1970, os implantes de silicone de segunda geração foram desenvolvidos de forma a reduzir a incidência de contratura capsular. Com um invólucro mais fino, sem costuras e Dacron incorporado. Estes implantes eram redondos e preenchidos com um gel de silicone menos viscoso para proporcionar uma sensação mais natural.

No entanto, os implantes mamários de segunda geração foram “atormentados” pela difusão de moléculas de silicone para o espaço intracapsular peri-protético, devido ao seu fino e permeável invólucro, e ao preenchimento de gel de silicone de baixa viscosidade. A difusão de silicone produzia um resíduo oleoso e pegajoso peri-implante dentro da cápsula peri-protética, que era perceptível aquando o explante destes implantes. (17)

O desenvolvimento da terceira geração de implantes de silicone na década de 1980 concentrou-se em melhorar a força e a permeabilidade do invólucro para reduzir a difusão do gel de silicone, e reduzir a ruptura do implante e a subsequente migração do gel. Os fabricantes projetaram novos implantes que consistiam em elastômeros de silicone de múltiplas camadas. Essas próteses de terceira geração reduziram a migração do silicone ao introduzir uma camada-barreira e um invólucro mais espesso. De 1992 a 2006, a Food and Drug Administration dos EUA (FDA) colocou uma moratória (18) aos implantes de silicone devido a vários casos relatados de ruptura, e sua possível ligação com doenças auto-imunes, do tecido conjuntivo e a possível natureza carcinogénica do silicone. Enquanto, nos EUA estavam proibidos implantes de silicone, no resto do mundo tal não acontecia e os dispositivos de gel de quarta e quinta geração evoluíram. Actualmente, os implantes mamários de gel de silicone dominam o mercado mundial. Nos EUA, em 2018, cerca de 88% dos implantes eram de silicone e 12% de soro fisiológico, sendo a tendência semelhante na Europa.

### Características dos implantes

Neste trabalho irei apenas abordar a superfície dos implantes, que pode ser texturada ou lisa. No entanto, o conhecimento adequado das outras características como a forma, invólucro e conteúdo são fundamentais para uma implantação de sucesso.

Desenvolvida nos anos 80, a texturização da superfície do implante interrompe a formação de tecido capsular em redor da prótese. Além disso, a texturização estabiliza o implante de formato anatómico (gota) dentro da bolsa, reduzindo a mobilização. Os primeiros implantes texturados eram cobertos com espuma de poliuretano, mas foram retirados do mercado norte-americano devido à preocupação com a degradação in vivo de compostos carcinogénicos.

Existem 3 processos para criar a textura superficial no invólucro: perda de sal, difusão de gás e técnicas de impressão. (14)

A evidência de que os implantes texturados reduzem a contratura capsular permanece controversa. Revisões sistemáticas de estudos clínicos comparativos concluíram que a texturização pode reduzir a incidência de contratura capsular precoce no aumento subglandular. (19) Não foi possível comparar a incidência de ruptura, “rippling”, assimetria, dor e alteração de tamanho devido à falta de dados comparativos. É provável que o efeito da tecnologia de superfície tenha algum benefício, mas é um dos muitos outros fatores que afetam os resultados. O efeito da técnica cirúrgica, a mitigação bacteriana e os fatores da paciente também devem ser levados em consideração. (20)

A classificação de 2018 da International Organization for Standardization (ISO) para superfícies de implantes é:

Tipo de superfície	Rugosidade ( $\mu\text{m}$ )
Liso	<10
Micro-texturado	10-50
Macro-texturado	>50

Tabela 1: Classificação de 2018 da (ISO) para superfícies de implante

No entanto esta classificação tem-se mostrado algo controversa, pois é considerada demasiado redutora, não estando a ser utilizada sistematicamente e preterida relativamente, a outras classificações não oficiais. Como sugerido por alguns autores a introdução de outra classificação mais genérica baseada em parâmetros mensuráveis, como área e rugosidade da superfície, permite uma comparação mais significativa dos resultados daqui para frente. (21)

## Cronologia BIA-ALCL

O linfoma anaplásico de grandes células (ALCL, Anaplastic Large Cell Lymphoma) foi descrito pela primeira vez em 1985 por Stein, et al. (22) como Linfoma não-Hodgkin de citologia anaplásica com expressão do antígeno Ki-1 (também conhecido como antígeno CD30). Alguns anos mais tarde, em 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu o ALCL na classificação de linfomas, reconhecendo duas variedades principais baseadas na expressão de ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase): ALCL-ALK positivos e ALCL-ALK negativos (23).

A primeira associação entre ALCL e implantes mamários foi estabelecida em 1997 por Keech, et al. (24) numa série de 46 casos diagnosticados na Austrália e Nova Zelândia. Desde então, diferentes casos e séries de casos foram descritos na literatura, sendo a maior série descrita com menos de 200 casos. (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31)

Em 2011, a FDA baseada numa série de 60 relatos de caso da literatura, alertou para a apresentação do possível risco de um tipo de linfoma não-Hodgkin associado ao uso de implantes mamários. Neste alerta (32): “Mulheres com implantes mamários podem ter um risco muito pequeno, mas aumentado, de desenvolver ALCL na cápsula cicatricial adjacente a um implante”; a FDA informava que poderia existir uma pequena probabilidade de algumas pacientes com implantes mamários apresentarem ALCL, desencorajando a remoção da prótese se não houvesse suspeita dessa doença: Em 2015, foram relatados 173 casos na literatura. (33) Em 2016, o BIA-ALCL foi incluído na quarta edição da Classificação de Linfomas da OMS, como uma entidade específica. (34)

Ano	Referência	Contribuição
1997	Keech JA e Creech BJ	1º caso reportado de BIA-ALCL
2008	Roden A et al.	Sugerem que BIA-ALCL é uma entidade única com um quadro clínico indolente
2008	De Jong D et al.	Aumento de risco de ALCL em pacientes com implantes mamários
2011	Carty MJ et al.	1º morte atribuível a BIA-ALCL
		Estudo de seguimento revelou um excelente prognóstico, se doença confinada à cápsula;
2014	Miranda RN et al.	Quimioterapia pode não ter indicação para todos os pacientes com BIA-ALCL
2014	Adrada BE et al.	Indicação da sensibilidade e especificidade dos vários métodos imagiológicos
2016	Hu H et al.	Identificada <i>Ralstonia spp</i> no biofilme capsular de pacientes com BIA-ALCL
2016	Clemens MW et al.	Terapia definitiva requer excisão tumoral completa
2016	Wang SS et al.	Aumento de risco de BIA-ALCL em pacientes com implantes mamários (coorte)
2016	WHO	4ª da Classificação de Linfomas da OMS, como uma entidade específica
2017	Doren EL et al.	Texturização dos implantes associada a um maior risco de BIA-ALCL
2018	De Boer M et al.	Estima que 1 em cada 6920 mulheres com implantes pode desenvolver BIA-ALCL

Tabela 2: Cronologia de estudos de referência sobre BIA-ALCL

País	Número de Casos	Número de Mortes
Africa do Sul	1	
Alemanha	7	
Argentina	6	
Austrália	72	3
Bélgica	10	
Brasil	3	1
Canadá	25	
Chile	2	
China	0	
Colômbia	6	
Coreia do Sul	1	
Dinamarca	7	
Espanha	29	
Estados Unidos da América	257	5
Egipto	1	
Finlândia	7	
França	55	3
Holanda	40	1
Irlanda	1	
Israel	8	
Itália	28	
Japão	0	
México	4	
Noruega	3	
Nova Zelândia	13	1
Portugal	0	0
Reino Unido	45	1
República Checa	1	
Roménia	0	
Rússia	2	
Singapura	0	
Suécia	6	2
Suíça	4	
Tailândia	1	
Venezuela	2	
<b>Total:</b>	<b>647</b>	<b>17</b>

Tabela 3 – Dados de BIA-ALCL, Novembro de 2018 (21)

## Incidência

Estimativas atuais conservadoras sugerem que mais de 35 milhões de mulheres em todo o mundo têm implantes mamários texturizados, com 1,5 milhão de implantes mamários inseridos mundialmente, somente no ano de 2017, correspondendo a um aumento de 4% comparativamente a 2016 (35). A tendência é ascendente, mas são esperadas variações geográficas significativas devido à aceitação cultural, às taxas de turismo médico e ao estado socioeconômico de cada região.

A maior prevalência de implantes mamários existente é no mundo ocidental, com o uso de implantes mamários em constante crescimento desde a sua introdução na década de 1960. Os Estados Unidos têm a maior prevalência e as taxas quer de cirurgia estética, quer reconstrutiva mais altas – mamoplastia de aumento é o procedimento mais realizado, com uma estimativa recente de mais de 350.000 implantes colocados por ano. (35)

À data, a determinação da incidência exata de BIA-ALCL tem sido bastante complicada. Múltiplas variáveis bem como a ocorrência incomum desta patologia, tornam conflituosos os estudos epidemiológicos.

Por um lado, não há registo internacional de casos, nem se trata de uma doença de notificação obrigatória, pelo que muitos casos podem não ser comunicados ou o inverso, um único caso pode ter sido comunicado múltiplas vezes pelos diversos especialistas que intervêm ao longo do processo diagnóstico-terapêutico.

Por outro lado, embora se calcule que cerca de 35 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras de implantes mamários, não existem dados exatos, sendo estes cálculos baseados em estimativas.

Por fim, temos que admitir que ainda existe um desconhecimento sobre essa doença entre os próprios profissionais de saúde, o que poderia levar ao seu subdiagnóstico e, portanto, a uma incidência falsamente reduzida (36).

Neste contexto, necessariamente prudente, com base em 100 casos notificados nos EUA Doren et al. (37), estimaram uma incidência de 2,03 casos/milhão/ano, embora outros autores tenham aumentado substancialmente essa estimativa para 1 caso/30.000 mulheres com implantes/ano (38) (39), isto em 2017.

Dados mais recentes, com base em casos da Austrália e Nova Zelândia, revelaram um aumento drástico na frequência de diagnóstico e incidência de BIA-ALCL. 56 novos casos foram confirmados em 2017, com mais 26 casos de BIA-ALCL, entre Janeiro de 2017 e Abril de 2018, representando um aumento de 48% na taxa de diagnóstico.

Assim, a incidência foi revista recentemente de 1 em 300.000 para 1 em 1.000-10.000 pacientes, de notar que esta variação é determinada pela localização geográfica. Encontrando-se o maior risco relatado na Austrália e Nova Zelândia com 1/2.832, sendo bastante raro na Ásia e África.

De acordo com os dados disponíveis, estima-se que o risco de desenvolver um ALCL é 18,2-67,6 vezes maior em mulheres com implantes mamários do que em mulheres sem implantes. Num estudo de coorte de base populacional dinamarquesa com cerca de 20.000 mulheres portadoras de próteses mamárias, nenhum caso de BIA-ALCL foi encontrado (40).

Como mencionado, estes dados são muito indiretos e relativos, e não podem ser considerados definitivos.

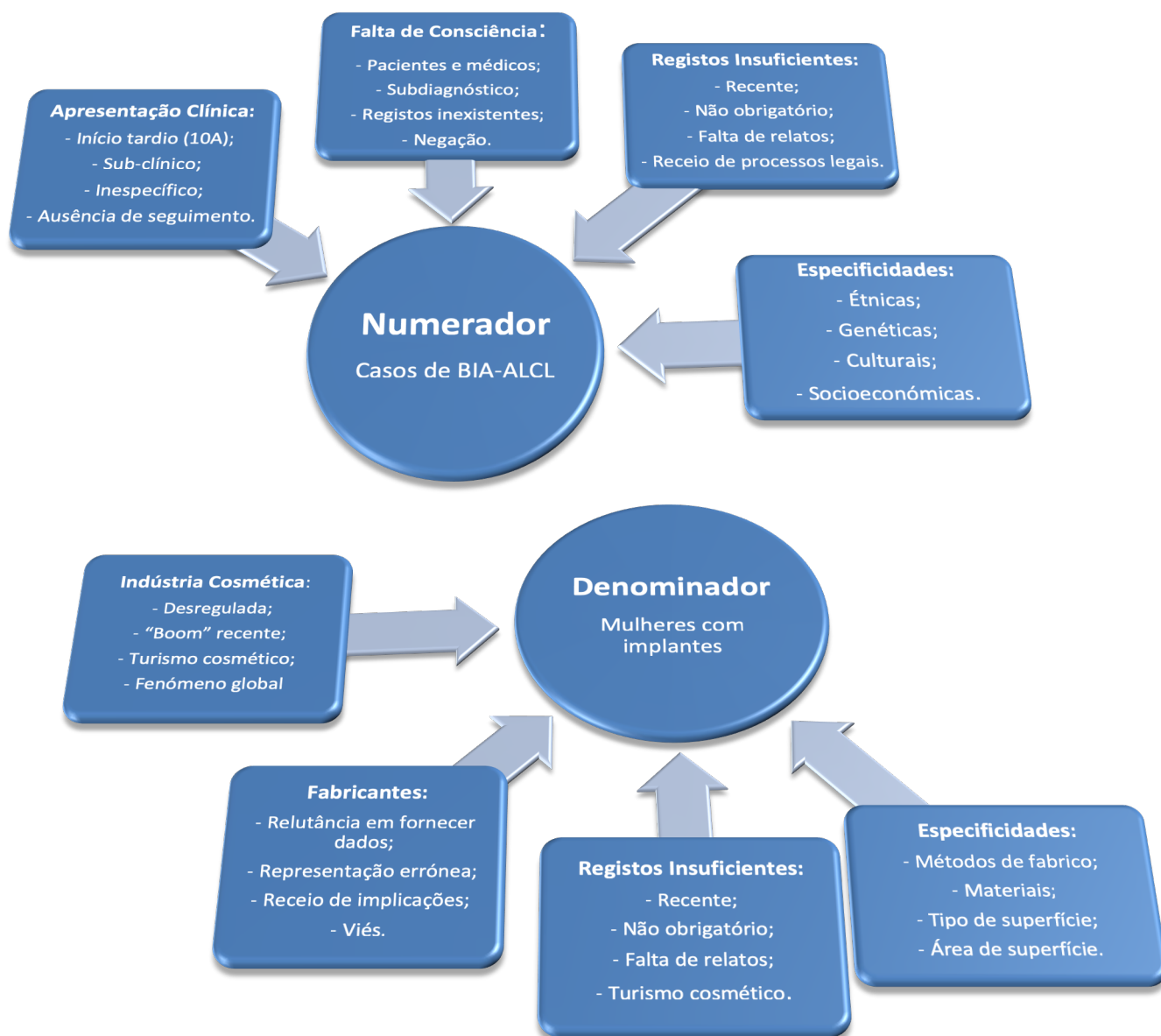


Figura 1 – Múltiplas variáveis implicadas na estimativa de risco do BIA-ALCL (21)

## Patogénese

A etiopatogenia desta doença, bem como os seus fatores de risco não se encontra ainda conhecida com exatidão, embora recentes dados sugiram que a sua origem está relacionada com um processo inflamatório local (36) (41).

Uma das hipóteses colocada é que partículas de silicone, ou a própria superfície do implante, iniciariam um processo inflamatório promovido por produtos derivados de silicone, que levaria ao desenvolvimento do linfoma. Outros autores sugerem que poderia ser um processo inflamatório secundário a uma estimulação linfocitária por superinfecção, por espécies bacterianas específicas aderidas à superfície da prótese texturizada (biofilme). Possivelmente por meio de uma resposta autoimune crónica.

De fato, Hu et al. (42) relataram um aumento na prevalência de *Ralstonia spp.* (um microrganismo gram-negativo oportunista) nas cápsulas de pacientes com BIA-ALCL quando comparado com controlos, possivelmente como resultado de uma resposta auto-imune crónica.

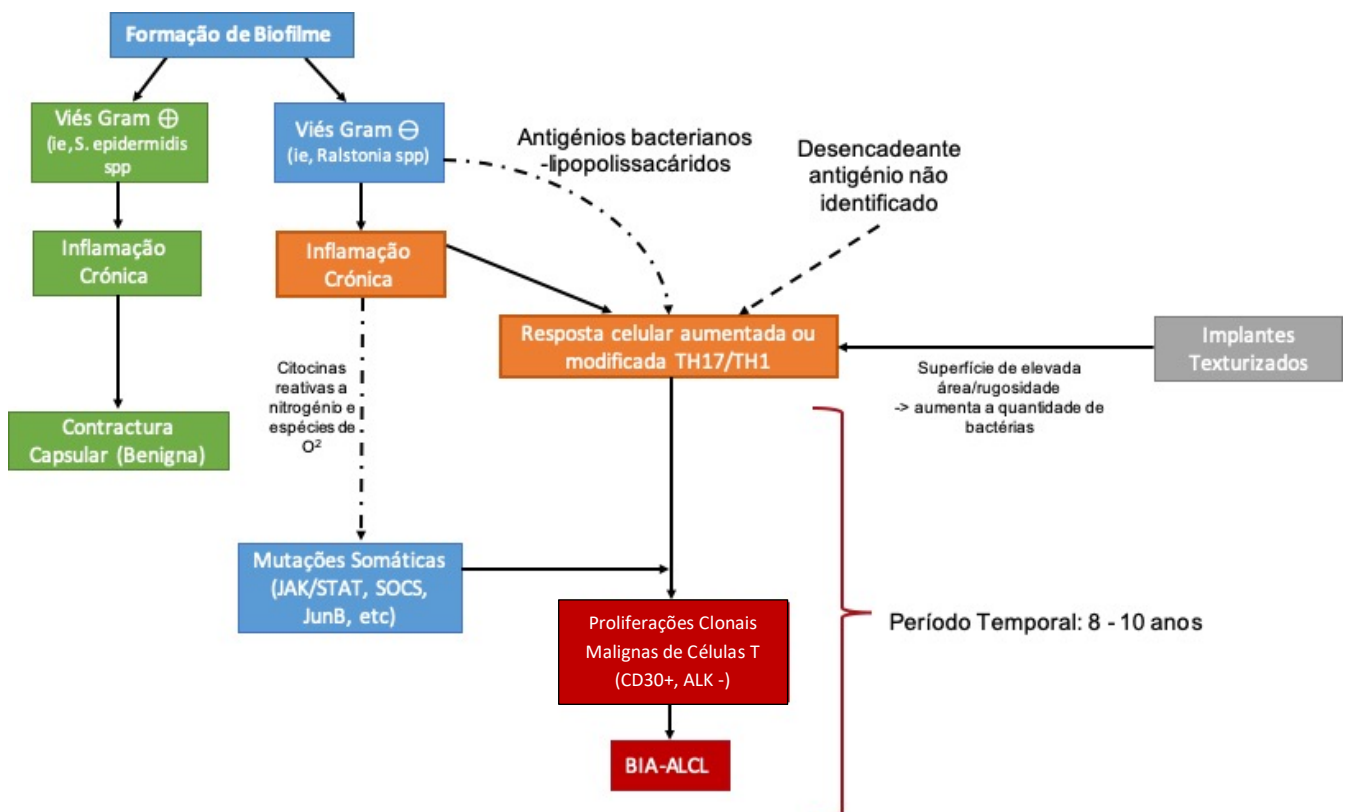


Figura 2 - Interação proposta dos vários factores patogénicos na génese do BIA-ALCL

Poder-se-ia colocar a hipótese, em que algo semelhante pode acontecer como o que ocorre com os linfomas do tipo MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) nos quais a inflamação crónica por *Helicobacter pylori* está bem documentada.



Outras teorias apontam para fenómenos autoimunes, predisposição genética, antecedentes de traumatismo capsular, (38), bem como, produtos tóxicos relacionados com a produção dos implantes mamários têm sido implicados como mutágenos diretos. (43)

Apesar de alguns resultados, ainda é cedo para assumir como válida qualquer uma destas hipóteses (ou a combinação delas) e mais estudos são necessários para estabelecer mecanismos etiopatogénicos mais precisos.

Assim, e apesar da ausência de evidências epidemiológicas causais definitivas, os dados existentes sugerem fortemente que o BIA-ALCL se encontra associado ao uso de implantes mamários e pode estar associada predominantemente ao uso de implantes texturados em vez de lisos, Podendo-se postular que devido à sua maior área de superfície e rugosidade, podem potenciar o crescimento de bactérias Gram + e Gram –, produzindo um aumento linear na ativação de linfócitos.

### **Tipos de implantes envolvidos**

Os primeiros casos de ALCL foram relatados tanto em implantes lisos como em texturizados, embora tenha sido relatado recentemente, que implantes texturizados são mais frequentemente relacionados com BIA-ALCL (37).

Apesar de mais de 500 casos de BIA-ALCL, a nível mundial, não existem casos confirmados de BIA-ALCL de mulheres expostas a implantes lisos apenas. Nos casos reportados de BIA-ALCL em mulheres com implantes lisos, todas elas já tinham tido implantes texturados anteriormente aos lisos.

Brody et al., em 2015, (33) reviram toda a literatura da época sobre BIA-ALCL, analisando 173 casos, e observaram que, quando a história clínica era conhecida, o paciente havia recebido  $\geq 1$  dispositivo de superfície texturada. Além disso, nenhum relato da doença foi identificado antes da introdução de implantes de textura superficial. Como se pode ver pelo gráfico 1, o número de casos relatados para o banco de dados do MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) é significativamente maior do que os casos publicados na literatura, demonstrando uma incongruência entre casos auto-relatados de BI-ALCL e casos patologicamente confirmados, conforme determinado por uma análise de dados mais completa.

O banco de dados MAUDE abriga MDRs (Medical Device Report) enviados ao FDA por relatores obrigatórios, fabricantes, empresas de importação e clínicas usuárias dos dispositivos, e relatores voluntários, como profissionais de saúde, pacientes e consumidores.

Embora os MDRs sejam uma fonte valiosa de informações, esse sistema de vigilância passiva tem limitações, incluindo a possível submissão de dados incompletos, imprecisos, intempestivos, não verificados ou tendenciosos. Além disso, a incidência ou prevalência de um evento não pode ser determinada somente a partir deste sistema de notificação devido à potencial subnotificação de eventos e à falta de informações sobre a frequência do uso do dispositivo. Por causa disso, os MDRs compreendem apenas uma das várias fontes importantes de dados de vigilância pós-mercado da FDA. Numa atualização da FDA, divulgada em Março de 2018 (Gráfico 1) relatou cerca de 30 casos de BIA-ALCL com implantes lisos, no entanto, não havia histórico adequado para esses implantes e, portanto, de acordo com a FDA, o BIA-ALCL não pode atualmente estar definitivamente associada a implantes lisos.

À luz destes dados, e ainda sem confirmação, poder-se-á perspetivar que existe uma associação relevante com este tipo de implantes. Sendo vantajoso, investigações a cada tipo de implantes, bem como ao seu processo de fabrico. Pois de acordo com o conhecimento científico atual, não é possível afirmar que um tipo de implante nunca poderá induzir BIA-ALCL devido às suas características específicas.

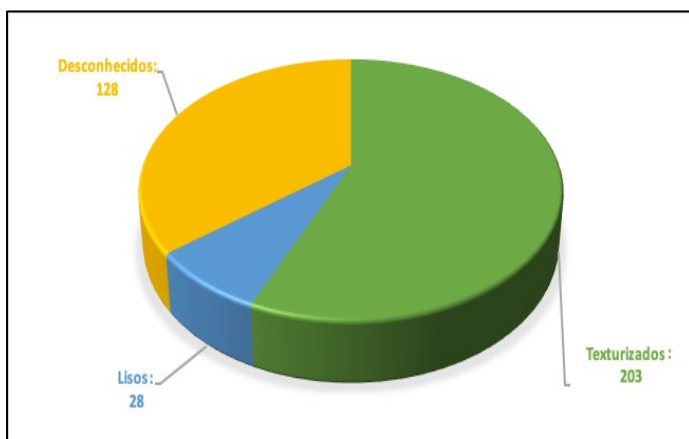


Gráfico 1 - Relatórios BIA-ALCL agrupados por superfície de implante, números fornecidos a 21 de Fevereiro de 2017 pelo FDA, com base nos casos relatados ao banco de dados do MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience)

Relativamente ao conteúdo, tanto silicone, como soro têm sido relacionados com o aparecimento de linfoma, com predomínio de implantes de silicone (39% vs. 61%) (36) (38). No entanto, convém considerar que, especialmente nos casos de cirurgia reconstrutiva, as pacientes ao longo do processo de reconstrução vão sendo portadoras de diferentes implantes e/ou expansores, sendo difícil, portanto, estabelecer qual o implante implicado na patogénese desta patologia.

Além disso, o processo de texturização da prótese varia de uma casa comercial para outra, sendo assim, mais complicado estabelecer associações conclusivas.

Actualmente, já foram relatados casos de BIA-ALCL em implantes de diversas casas comerciais, embora quase todos os estudos tenham sido realizados nos EUA, portanto, as marcas registradas deste país são aquelas que foram estudadas com mais detalhes. A maioria dos casos BIA-ALCL estão associados a implantes texturizados da marca Allergan®, apesar de já terem sido reportados casos da marca Sientra® e da Mentor®.

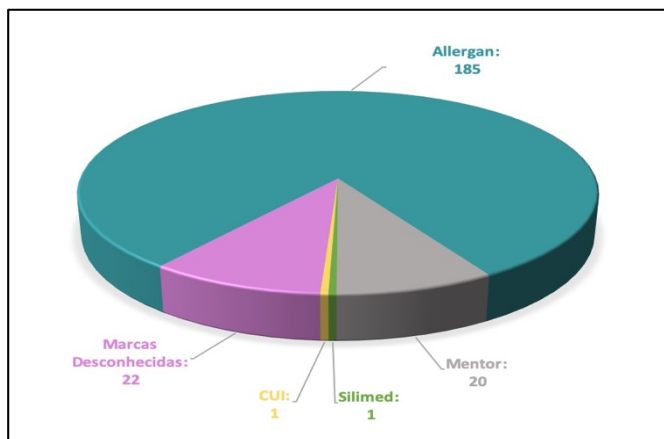


Gráfico 2 - Resumo dos relatórios de BIA-ALCL submetidos ao banco de dados MAUDE da FDA por fabricante a partir de 10 de setembro de 2015.

### Suspeita diagnóstica e manifestações clínicas

O aparecimento de seroma tardio (mais de 1 ano) após colocação do implante ocorre em aproximadamente 0,1 a 0,2% dos pacientes pós-colocação de implantes texturizados. Em estudos prospectivos, estimou-se que o BIA-ALCL ocorra em 9 a 13% das apresentações de seroma tardio (44) (45). Qualquer seroma que ocorra mais de 1 ano após cirurgia de colocação de implante, e que não seja explicável facilmente por infecção ou trauma, deve ser considerado suspeito de doença. Um seroma que ocorra em menos de 1 ano após o primeiro seroma de implante não faz parte do espectro da doença de BIA-ALCL. Normalmente, as pacientes referem uma coleção espontânea de líquido (60-90%) ou massa capsular (10 a 40%) de início abrupto, com aparecimento em média de 8 a 10 anos após a colocação do implante mamário texturado, sendo igualmente distribuídos entre indicações cosméticas e reconstrutivas (46).

Outros sintomas mais raramente descritos incluem erupção cutânea (47), contratura capsular (48) e linfadenopatia (46). Contratura capsular isolada como única manifestação da doença não foi descrita; portanto, a sua confiabilidade como um sintoma da doença é questionável e pode ser uma coincidência. A doença não se limita a pacientes do sexo feminino, já que três pacientes transexuais com implantes texturizados foram confirmados (49).

Numa revisão sistemática realizada em 2017, por Leberfinger, et al. (39) a idade média de início de BIA-ALCL foi de 51 anos, sendo as mulheres sujeitas a reconstrução mamária com idade mais avançada que as para fins estéticos (57 versus 46 anos, em média, respetivamente). Este fato pode-se justificar pela procura de cirurgia cosmética por uma classe etária menor. Convém referir, que o tempo médio desde a colocação do implante até ao diagnóstico do BIA-ALCL é cerca de 10 anos (2), (39).

### Diagnóstico

Perante a suspeita de BIA-ALCL, ou seja, uma paciente com implantes que notou recentemente um aumento abrupto do volume mamário, a abordagem mais adequada é através da realização de um exame complementar de diagnóstico. Neste caso, a ecografia será o exame mais apropriado. Esta permite identificar a presença de líquido peri-implante, bem como a existência de massas capsulares. Se for necessário biópsia, a punção-aspiração do líquido deve ser eco guiada, minimizando assim os riscos de perfuração.

No exame macroscópico, caso de BIA-ALCL, o fluido geralmente é turvo e espesso. A análise citológica deste fluido peri-implante mostra grandes linfócitos epitelioides pleomorfos, com citoplasma abundante (47), núcleo reniforme excêntrico (células Hallmark) e nucléolo proeminente (50).

A imuno-histoquímica é usada para confirmar o diagnóstico. O BIA-ALCL é CD30 positivo, antígeno da membrana epitelial positivo e ALK negativo (51). O CD30 é expresso quer em células B ativadas, quer em células T (52). O antígeno da membrana epitelial é sobre-expresso em vários tipos de neoplasias, incluindo mama (53). O ALK é um gene de fusão apresentado em 70% dos ALCL sistémicos.

A biópsia capsular não está indicada para a investigação de qualquer derrame peri-implante, mas a cápsula deve ser analisada histopatologicamente quando se realizar a cirurgia de exérese da mesma. Da mesma forma, se um linfonodo suspeito é visto durante a cirurgia, deve ser realizada exérese para estudo. Vários algoritmos têm sido propostos na avaliação de suspeita de BIA-ALCL, de acordo com diferentes países e sistemas de saúde (2), (54), (55) mas todos concordam com a necessidade de realizar estudo ecográfico aquando da suspeita inicial, e um estudo citológico do fluido peri-implante. Outros exames de imagem, especialmente ressonância magnética, também podem ser úteis. Assim, de acordo com os resultados de Adrada, et al. (56), a sensibilidade de cada exame para detectar derrame foi: 84% ecografia, 82% ressonância magnética, 55% tomografia computadorizada (TC) e 38% tomografia por emissão de positrões (PET). A sensibilidade da mamografia para a deteção de alguma anormalidade (sem distinção entre seroma e massa) foi de 73%, enquanto a especificidade foi de 50%.

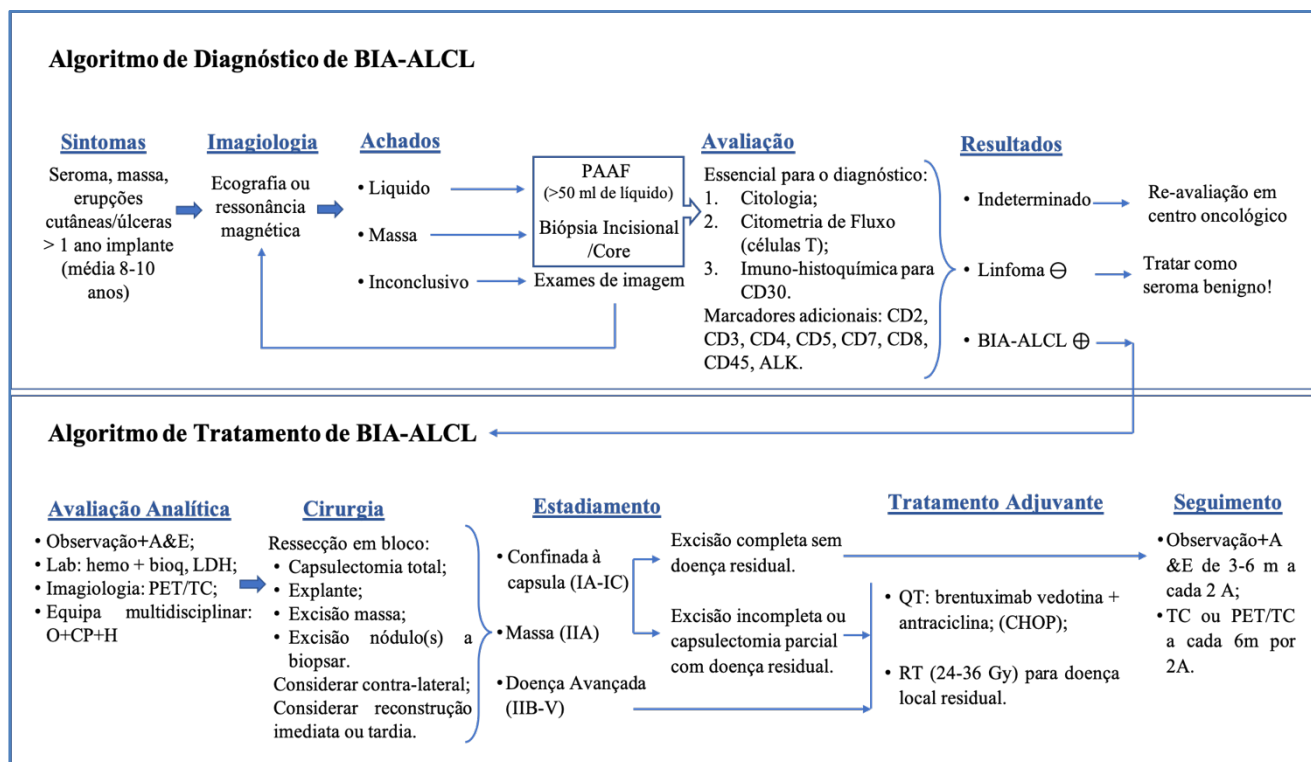


Figura 3 - Algoritmo diagnóstico de linfoma anaplásico de grandes células associado a implantes mamários. Algoritmo atual baseado em evidências para alcançar o diagnóstico seguido de tratamento por estágio da doença. A&E, anamnese e exame físico; bioq, análises bioquímicas; CHOP, ciclofosfamida doxorubicina vincristina prednisolona; hemo; hemograma completo; LDH, lactato desidrogenase; PAAF, punção aspirativa por agulha fina; PET/CT, tomografia por emissão de positrões/ tomografia computadorizada; QT, quimioterapia; RM, ressonância magnética RT, radioterapia.

De notar que estes dados foram obtidos por meio da análise dos resultados de 40 casos, alguns deles da literatura (não dos próprios autores), com as limitações que isso implica.

Finalmente, o estudo da extensão da doença sistémica deve ser feito por PET/TC, idealmente após a cirurgia (uma vez que a lesão é removida) para reduzir o risco de falsos positivos. (54), (57)

A FDA recomenda que todos os pacientes que cumpram os critérios patológicos para BIA-ALCL devem ser relatados ao registo PROFILE da Sociedade Americana de Cirurgia Plástica ([www.thepsf.org/PROFILE](http://www.thepsf.org/PROFILE)). A 1 de dezembro de 2018, este registo tinha recebido relatos de mais de 250 casos únicos de BIA-ALCL, e a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica havia investigado um total de mais de 647 casos únicos em 33 países.

## Estadiamento

O linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (não associado a implantes mamários) é um linfoma raro, agressivo, com mau prognóstico, que requer tratamento intensivo e sistêmico. É geralmente estadiado pela classificação Ann Arbor (51). Esta classificação, no entanto, pode não ser adequada para o BIA-ALCL, dado que ao sobre-estadiar, estariamos também a sobre-tratar estas pacientes, que em princípio apresentam melhor prognóstico. Por este motivo, Clemens et al. (46) propuseram uma mudança específica para o estadiamento do BIA-ALCL, reconhecendo um grupo com doença intraluminal de muito baixo risco, e o diferencia de um segundo grupo com doença de alto risco extraluminal, que iria beneficiar de tratamento sistêmico.

A classificação TNM descreve o BIA-ALCL como um espectro de uma doença de vários estadios (46), (56):

- IA (35-70%, apenas seroma);
- IB (3-11%);
- IC (8-13%);
- IIA (8-25%);
- IIB (3-5%);
- III (3-9%);
- IV (1-2%)

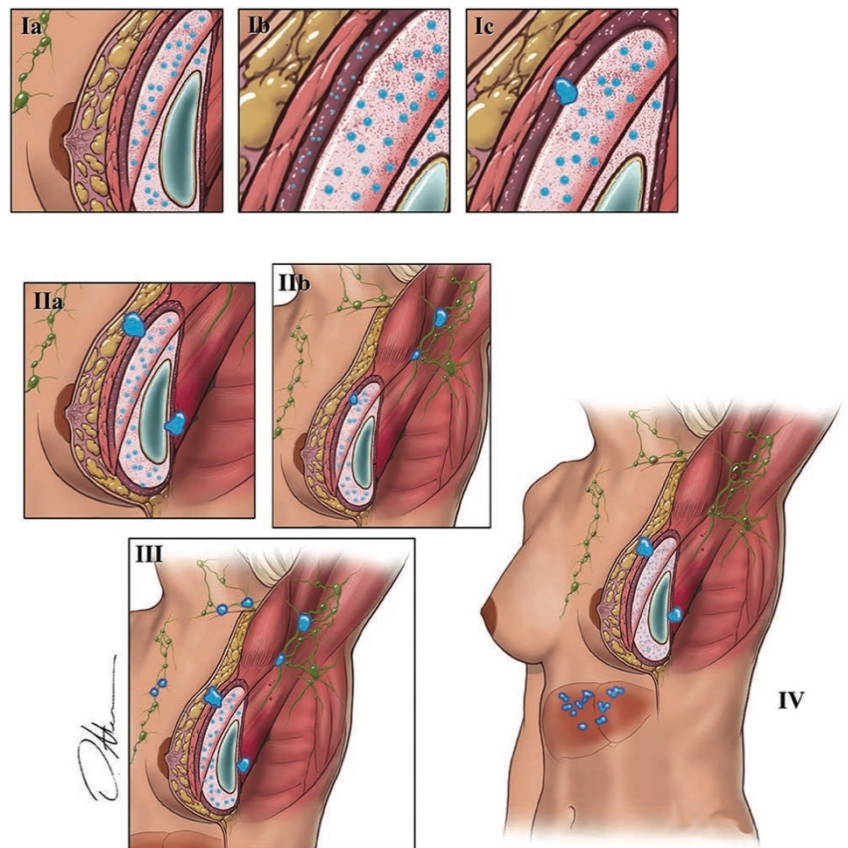


Figura 4 – Estadiamento clínico e patológico TNM do BIA-ALCL de acordo com as normas de 2019 do NCCN



Classificação TNM		Estádios TNM	
<b>T - Extensão Tumoral</b>		IA	T1 N0 M0
T1	Confinado ao seroma ou ao lado intraluminal da cápsula	IB	T2 N0 M0
T2	Infiltração capsular inicial	IC	T3 N0 M0
T3	Presença de infiltração de agregados celulares capsulares	IIA	T4 N0 M0
T4	Linfoma extravasa a cápsula	IIB	T1-3 N1 M0
<b>N - Gânglios Linfáticos</b>		III	T4 N1-2 M0
N0	Sem envolvimento ganglionar	IV	Tqq Nqq M1
N1	1 gânglio linfático regional (+)		
N2	Múltiplos gânglios regionais (+)		
<b>M - Metástases</b>			
M0	Sem disseminação à distância		
M1	Disseminação a outros órgãos/locais distantes		

Tabela 4 – Classificação e estadiamento TNM do BIA-ALCL de acordo com as normas de 2019 do NCCN

De notar que o BIA-ALCL é classificado como linfoma em todos os estágios e apresentações. Embora indolente no início, o BIA-ALCL é considerado maligno e não sendo considerado benigno em nenhum estadio, não obstante apresentar um bom prognóstico.

### Tratamento

Contrariamente aos restantes linfoma, o BIA-ALCL é frequentemente curável exclusivamente com cirurgia. (38) Embora não exista um protocolo de tratamento estabelecido, o que parece claro é que a cirurgia é o tratamento de escolha quando a doença é localizada (46), (54), o que ocorre na maioria dos casos. De acordo com a atual evidência científica o tratamento ideal deve incluir o explante da prótese, capsulectomia completa, excisão de todas as margens de linfoma (em casos T2 infiltrativa e T3) e excisão de qualquer adenopatia suspeita. (38) No momento, não há dados para recomendar mastectomia, biópsia de linfonodo sentinela seletiva ou linfadenectomia axilar. É importante avaliar a mama contra lateral, estimando-se que 2% a 4% dos pacientes desenvolvam doença bilateral e, portanto, os cirurgiões podem considerar a remoção do implante contra-lateral e da cápsula. (54)

A colocação de uma nova prótese/implante após o diagnóstico de BIA-ALCL não é recomendada e não há dados disponíveis para se fazer recomendações sobre eventual reconstrução mamária posterior (46), (45). Em relação aos tratamentos adjuvantes, há poucas evidências para casos em que a exérese completa das lesões não é possível ou existe metastização à distância, pois não há ensaios clínicos disponíveis. Se houver comprometimento das margens cirúrgicas, doença irrecorrível (inoperável) ou invasão torácica, a radioterapia poderá ser benéfica.

Se houver doença disseminada, o tratamento sistêmico é indicado por esquemas semelhantes aos do linfoma T periférico, embora os dados sejam inconclusivos e novos estudos sejam necessários.

O protocolo de quimioterapia mais utilizado para o tratamento é o esquema CHOP (ciclofosfamida, cloridrato de doxorrubicina, sulfato de vincristina e prednisolona). No entanto, na ausência de evidências científicas suficientes, a necessidade de individualizar os tratamentos que aguardam novos estudos parece clara.

### **Prognóstico**

O prognóstico deste tipo de linfoma é muito favorável, excepto em alguns casos que podem ser especialmente agressivos. Lesões nodulares, comprometimento dos linfonodos axilares, envolvimento bilateral e padrão infiltrativo na histologia da cápsula têm sido associados a comportamentos mais agressivos.

O prognóstico é melhor com cirurgia de exérese completa da cápsula do que com ressecções parciais, tanto na sobrevida global quanto no intervalo livre de doença. (46) Alguns autores consideram que a presença de linfoma no fluido peri-implante é uma situação diferente do tumor com massa infiltrativa, mas não há evidências suficientes para tal afirmação (36). Na maioria das séries, o tempo de seguimento ainda é curto, embora alguns autores tenham relatado acompanhamentos de até 20 ano. (58) A taxa atual de recidiva com exérese completa das lesões é de 6-11% e a sobrevida global média foi de 12 a 13 anos (38). Até o momento, dos 647 casos relatados, dezassete morreram como resultado desta doença.

Em relação ao seguimento, de acordo com as recomendações da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (54), se a exérese do tumor tiver sido completa e não houver presença de doença residual, deveria realizar-se a cada 3-6 meses, consulta de seguimento com anamnese e exame físico, durante pelo menos 2 anos. Nestes 2 anos deve ser adicionada uma TC torácica, abdominal e pélvica com contraste, ou PET-CT, a cada 6 meses. Após 2 anos, o acompanhamento dependerá das manifestações clínicas do paciente (54).

### **Consentimento informado**

Ninguém questiona que o consentimento informado é uma parte importante de qualquer acto cirúrgico. É um direito de qualquer paciente ter todas as informações necessárias para uma toma de decisão adequada, quer seja sobre a sua condição clínica quer seja sobre os possíveis riscos da cirurgia a qual se vai submeter. Por este motivo, a maioria da literatura consultada concorda que o BIA-ALCL é uma patologia rara, no entanto assume que os pacientes candidatos à colocação de próteses merecem serem informados desta ocorrência (2), (59).



Os objetivos desta informação são três:

- 1) informar os pacientes sobre a existência desta doença rara;
- 2) informar sobre a forma habitual de apresentação para fazer um diagnóstico precoce;
- 3) informar os pacientes sobre as opções de tratamento existentes, caso surjam.

## **Conclusão**

O BIA-ALCL foi descrita pela primeira vez há mais de 20 anos, mas recentemente levou a uma onda de preocupação entre o público, comunicação social e classe médica. O BIA-ALCL parece começar como uma doença indolente com excelente prognóstico na maioria dos pacientes. Os estágios iniciais são semelhantes a um distúrbio linfoproliferativo que surge como derrame ao redor do implante mamário texturado, e pode progredir para um linfoma invasivo com infiltração da cápsula fibrosa, formação de massa e metástase regional. O diagnóstico requer grandes células anaplásicas na citologia do bloco celular, expressão imuno-histoquímica do CD30 e marcadores substitutos para clonalidade de células T por citometria de fluxo. As diretrizes consensuais e recentes (2019) da NCCN foram estabelecidas e amplamente adotadas para o diagnóstico e tratamento de BIA-ALCL. A ablação cirúrgica com explantação e capsulectomia é frequentemente curativa para a doença confinada à cápsula. Novos agentes quimioterápicos direcionados demonstraram sucesso inicial e podem ser o tratamento preferido na doença avançada.

A compreensão e a implementação de uma abordagem padronizada são fundamentais para evitar atrasos no diagnóstico, progressão da doença e sequelas adversas evitáveis. A segurança do paciente é a nossa primeira e principal responsabilidade.

Esta revisão permitiu perceber que existe muita incerteza relativamente a esta nova entidade, sendo necessários mais estudos para estabelecer uma teoria unificadora da etiologia de BIA-ALC. As direções futuras para pesquisa deverão incluir a identificação de antígenos bacterianos específicos ou outros estímulos antigénicos, estudos diferenciais de seromas (benignos e malignos) (citoquinas, contagem inflamatória e de CD30 +) e estudos adicionais de sequenciamento genético em casos de BIA-ALCL.

O pensamento atual continuará a evoluir à medida que evidências científicas mais robustas se acumularem, facilitando um melhor tratamento e seguimento.

Apesar de em Portugal ainda não ter surgido nenhum caso, é recomendável que os clínicos continuem a relatar cada caso de BIA-ALCL, e ler qualquer artigo clínico com uma mente aberta, mas com seu foco firme na medicina baseada em evidências.

## Agradecimentos

Gostaria de deixar um sincero agradecimento ao Dr. Vítor Fernandes, Diretor do Serviço de Cirurgia Plástica e Reconstructiva do Centro Hospital Lisboa Norte - Santa Maria, pela amabilidade com que me recebeu e pela oportunidade de realizar este trabalho na área de Cirurgia Plástica e Reconstructiva.

Agradecer ao Dr. Carlos Pinheiro, meu orientador, pela amabilidade com que sempre fui recebida, pela ajuda com o tema, pela disponibilidade que sempre mostrou, pela boa disposição. Continue a deixar esta imagem da e na medicina, e no ensino, quer com os doentes, quer com os alunos, de certeza ambos agradecem a sua atenção e simpatia.

A todos os profissionais do serviço de Cirurgia Plástica e Reconstructiva, que sempre me trataram com a maior simpatia e carinho.

Agradeço também aos familiares que me têm acompanhado pela vida. Todos contribuíram para fazer de mim o que sou hoje e, por isso, estarei sempre eternamente grata.

Ao Eduardo, agradeço a compreensão e o amor.

À Lusa, Ginja e Flora, as minhas meninas, a companhia que me fizeram, e às sonecas que foram fazendo enquanto eu trabalhava.

Por último, gostaria de deixar o meu mais profundo agradecimento aos que me acompanharam nesta passagem pelos meandros da Medicina. Tornaram-na bem mais animada e construtiva. Espero que me continuem a acompanhar nos desafios futuros desta profissão e fora dela.

## **Bibliografia**

1. **Rocco N, Rispoli C, Moja L, Amato B, Iannone L, Testa S, et al.** *Different types of implants for reconstructive breast surgery.* 2016, Cochrane Database Syst Rev.
2. **Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD.** *Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: the UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent.* Eur J Surg Oncol., 2017, Vols. 43:1393-401.
3. **Surgeons, American Society of Plastic.** 2018 Plastic Surgery Statistics Report. [Online] 2018. <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2018/plastic-surgery-statistics-full-report-2018.pdf>.
4. **Maxwell GP, Gabriel A.** *Breast implant design.* Gland Surg, 2017, Vols. 6(2):148–153.
5. **Gabriel A, Maxwell GP.** *The evolution of breast implants.* Clin Plast Surg, 2015, Vols. 42(4):399–404.
6. **Coombs M, Grover R.** *Breast Augmentation surgery: Clinical considerations.* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2019, Vols. 86(2):111-122.
7. **R., Gersuny.** *Ueber eine subcutane prothese.* Z Heilk, Vol. 21:199.
8. **RM., Goldwyn.** *The paraffin story.* Plast Reconstr Surg , 1980, Vols. 65:517–24.
9. **M., Lagarde.** *Les injections de paraffine.* Paris. Jules Rousset, 1903.
10. **F, Lejars.** *Morestin.*
11. **H., Morestin.** *Inconvénients et abus des injections de paraffine.* Paris. Bull Soc Chir, 1908, Vols. 34:2689–98.
12. **F., Hôllander.** *Berliner Gesellschaft für Chirurgie Münch.* Med Wochenschr, 1912, Vol. 59:2842.
13. **Ortiz Monasterio F, Trigos J.** *Management of patients with complications from injections of foreign materials in the breasts.* Plast Reconstr Surg, 1972, Vols. 50:42–7.
14. **Henderson PW, Nash D, Laskowski M, Grant RT.** *Objective comparison of commercially available breast implant devices.* Aesthetic Plast Surg, 2015, Vols. 39(5):724–732.
15. **Adams WP Jr, Mallucci P.** *Breast augmentation.* Plast Reconstr Surg , 2012, Vols. 130(4):597e–611e.
16. **Cronin TD, Brauer RO.** *Augmentation mammoplasty.* Surg Clin North Am. 1971, 1971, Vols. 51:441–452.
17. **Thomsen JL, Christensen L, Nielsen M, et al.** *Histologic changes and silicone concentrations in human breast tissue surrounding silicone breast prostheses.* Plast Reconstr Surg, 1990, Vols. 85:38–41.
18. *Impact of the FDA ban on silicone breast implants.* J Surg Oncol, 1994, Vol. 56:1.

19. **IK, Cohen.** *Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review.*
20. **Chong SJ, Deva AK.** *Understanding the etiology and prevention of capsular contracture: translating science into practice.* Clin Plast Surg, 2015, Vols. 42:427–436.
21. **Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK.** *Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants.* Plast Reconstr Surg, 2019, Vols. 143:30S-40S.
22. **Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al.** *The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells.* Blood, 1985, Vols. 1985;66:848-58.
23. **Sathyanarayanan V, Lokesh KN, Lakshmaiah KC, Govind Babu K, Lokanatha D, Suresh Babu MC, et al.** *Anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) of breast in a patient without a breast implant.* Ann Saudi Med., 2014, Vols. 34:551-4.
24. **Keech JA Jr, Creech BJ.** *Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant.* Plast Reconstr Surg. , 1997, Vols. 100:554-5.
25. **Nogueira Batista B, Garicochea B, Nunes Aguiar VL, Carvalho FM, Millan LS, Pires Fraga MF.** *Report of a case of anaplastic large cell lymphoma associated with a breast implant in a Brazilian patient.* Rev Bras Cir Plast, 2017, Vols. 32:445-9.
26. **Letter H, Rop B, Edison MN, Turner P.** *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a case report and literature review.* Cureus, 2016, Vol. 8:e546.
27. **Hwang MJ, Brown H, Murrin R, Momtahan N, Sterne GD.** *Aesthetic Plast Surg.*, 2015, Vols. 39:391-5.
28. **Evren S, Khoury T, Neppalli V, Cappuccino H, Hernández-Ilizaliturri FJ, Kumar P.** *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (ALCL): a case report.* Am J Case Rep, 2017, Vols. 18:605-10.
29. **Zimmerman A, Locke FL, Emole J, Rosa M, Horna P, Hoover S, et al.** *Recurrent systemic anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma presenting as a breast implant-associated lesion.* Cancer Control, 2015, Vols. 22:369-73.
30. **Popplewell L, Thomas SH, Huang Q, Chang KL, Forman SJ.** *Primary anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants.* Leuk Lymphoma, 2011, Vols. 52:1481-7.
31. **Xu J, Wei S.** *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity.* Arch Pathol Lab Med, 2014, Vols. 138:842-6.
32. **FDA.** Center for Devices and Radiological Health U.S. Food and Drug. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. 2011. [Online] Janeiro de 2011. <http://wayback.archive->

it.org/7993/20171115053750/https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm.

33. **Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al.** *Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: Analysis of 173 cases.* *Plast Reconstr Surg*, 2015, Vols. 136(4):553e-4e.
34. **Werdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.* *Blood* 2016;127(20):2375-90. *SBlood*, 2016, Vols. 127(20):2375-90.
35. **Surgery, The International Society of Aesthetic Plastic.** *ISAPS INTERNATIONAL SURVEY ON AESTHETIC/COSMETIC PROCEDURES PERFORMED IN 2017.* [Online] [https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/03/ISAPS\\_2017\\_International\\_Study\\_Cosmetic\\_Procedures\\_NEW.pdf](https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/03/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures_NEW.pdf).
36. **O'Neill AC, Zhong T, Hofer SOP.** *Implications of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) for breast cancer reconstruction: an update for surgical oncologists.* *Ann Surg Oncol.*, 2017, Vols. 24: 3174-9.
37. **Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, et al.** *U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.* *Doren EL, Plast Reconstr Surg.* , 2017, Vols. 139:1042-50.
38. **Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarvar C.** *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma — from diagnosis to treatment.* *Eur J Surg Oncol.* , 2017, Vols. 43:1385-92.
39. **eberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR, et al.** *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review.* *LJAMA Surg.* , 2017, Vols. 152:1161-8.
40. **Vase MØ, Friis S, Bautz A, Bendix K, Sørensen HT, d'Amore F.** *Breast implants and anaplastic large-cell lymphoma: a Danish population-based cohort study.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* , 2013, Vols. 22:2126-9.
41. **George EV, Pharm J, Houston C, Al-Quran S, Brian G, Dong H, et al.** *Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and discussion of possible pathogenesis.* *Int J Clin Exp Pathol.*, 2013, Vols. 6:1631-42.
42. **Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al.** *Bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma.* *Plast Reconstr Surg.* , 2016, Vols. 137:1659-69.
43. **Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al.** *Silicone implants and lymphoma: the role of inflammation.* *J Autoimmun.*, 2015, Vols. 65:64-73.
44. **Di Napoli A, Pepe G, Giarnieri E, et al.** *Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: From reactive to anaplastic large cell lymphoma.* *PLoS One*, 2017, Vol. 12:e0181097.

45. **Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN.** *Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules.* Gland Surg. 2017;6:169-84., 2017;, Vols. 6:169-84.
46. **Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al.** *Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma.* J Clin Oncol. 2016;34:160–168., 2016, Vols. 34:160–168.
47. **Alcalá R, Llombart B, Lavernia J, Traves V, Guillén C, Sanmartín O.** *Skin involvement as the first manifestation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.* J Cutan Pathol. 2016;43:602-8., 2016, Vols. 43:602-8.
48. **Lazzeri D, Zhang YX, Huemer GM, Larcher L, Agostini T.** *Capsular contracture as a further presenting symptom of implant-related anaplastic large cell lymphoma.* Am J Surg Pathol, 2012, Vols. 36:1735–1736; author reply 1736–1738.
49. **de Boer M, van der Sluis WB, de Boer JP, et al.** *Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma in a transgender woman.* . Aesthet Surg J. , 2017, Vols. 37:NP83-NP87.
50. **Provenzano E, Pinder SE.** s.l. :*Modern therapies and iatrogenic changes in breast pathology.* Histopathology, 2017, Vols. 70(1):40-55.
51. **Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al.** *Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes.* Ann Oncol., 2016, Vols. 27(2):306-314.
52. **Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al.** *CD30 + anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features.* Blood, 2000, Vols. 96(12):3681-3695.
53. **SJ., Gendler.** *MUC1, the renaissance molecule.* J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2001, Vols. 6(3):339-353.
54. **Clemens MW, Horwitz SM.** *NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma.* Aesthet Surg J., 2019, Vols. 37:285-9.
55. **Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Rodríguez-Olivares E, Iribarren-Moreno R, Contreras-Bulnes L, Vallarta-Rodríguez A, et al.** *Breast implant and anaplastic large cell lymphoma meta-analysis.* J Invest Surg. , 2017, Vols. 30:56-65.
56. **Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW, et al.** *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients.* Breast Cancer Res Treat. , 2014, Vols. 147:1-14.
57. **Acevedo-Báñez I, García-Gómez FJ, Jiménez-Granero P, Carrillo-Cruz E, Pérez-López O, Borrego-Dorado I.** *18F-FDG-PET/CT in implant-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast.* Br J Haematol. , 2015, Vol. 169:1.

58. **Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. s.l. :** *Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients.* J Clin Oncol. , 2014, Vols. 32:114-20.

59. **Clemens MW, Miranda RN, Butler CE.** *Breast implant informed consent should include the risk of anaplastic large cell lymphoma.* Plast Reconstr Surg. , 2016, Vols. 137:1117-22.

### **Tabelas e Figuras**

Tabela 1 – Página 11

Tabela 2 – Página 12

Tabela 3 – Página 13

Figura 1 – Página 15

Figura 2 – Página 16

Gráfico 1 – Página 18

Gráfico 2 – Página 19

Figura 3 – Página 21

Figura 4 – Página 22

Tabela 4 – Página 23